PRÜFUNG DER NEBENNIERENRINDENFUNKTION MIT KORTIKOTROPIN - (1 - 23) - TRIKOSIPEPTID - AMID

von

Kurt Jürgen Wienecke

aus

Dachau

1976 № 426

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546228_0120

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: ProfessorDr. L. Demling

PRÜFUNG DER NEBENNIERENRINDENFUNKTION MIT KORTIKOTROPIN - (1 - 23) - TRIKOSIPEPTID - AMID

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von

Kurt Jürgen Wienecke
aus
Dachau

Gedruckt

mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin

der Universität Erlangen-Nürnberg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Prof. Dr. E. Rügheimer
Referent:	Priv.-Doz. Dr. W. Grabner
Korreferent:	Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 27. September 1976

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
Einleitung	1
Probanden und Methoden	2
Ergebnisse	4
Diskussion	10
Zusammenfassung	13
Literatur	14
Tabellen	20

Die Prüfung der Nebennierenrindenaktivität mit ACTH stellt ein praktikables Verfahren dar, den normalen Funktionszustand der Neben-Nieren-Rinden von Über- und Unterfunktionen abzugrenzen. Während ein ACTH-Kurztest mit einem Ausgangswert und einem Stimulationswert nach 30 Min. in vielen Fällen lediglich eine orientierende Aussage über die Cortisolreserven der Neben-Nieren-Rinde gestattet, erlauben Messungen der Cortisolkonzentrationen über einen längeren Zeitraum eine genauere Definition der Neben-Nieren-Rinden-Aktivität (4,2). Darüber hinaus läßt sich mit einem verlängerten Test die Sekretionsdynamik des Cortisols besser analysieren.

Neben-Nieren-Rinden-Funktionsprüfungen erfolgten zunächst mit gereinigten ACTH-Präparationen aus Hypophysen. Die antigenen Eigenschaften dieser Substanzen führten schließlich zur Entwicklung synthetischer Kortikotropine, die frei von Begleitproteinen sind und daher kaum noch allergische Reaktionen induzieren. (1,9).

In der vorliegenden Studie sollte geprüft werden, ob das von der Hoechst AG hergestellte synthetische Kortikotropin - (1-23) - Trikosipeptid-amid (Acethropan S) für die Prüfung der Cortisolreserven geeignet ist. Zudem wurde untersucht, ob die Applikation des synthetischen Peptids Nebenwirkungen hervorruft.

Probanden und Methoden

An den Untersuchungen nahmen insgesamt 20 Personen teil, die wie folgt unterteilt wurden:

Gruppe A: 10 Stoffwechselgesunde mit einem Durchschnittsalter von 41 Jahren und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 69 kg;

Gruppe B: 10 Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz, die ein Durchschnittsalter von 47 Jahren und ein mittleres Körpergewicht von 71 kg aufwiesen.

Die klinischen Daten der Patienten und Kontrollpersonen sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Bei allen Versuchsteilnehmern wurde ein intraindividueller Vergleich durchgeführt, d. h. jede einzelne Person nahm an einer Placebostimulation mit physiologischer Kochsalzlösung sowie an einer Stimulation mit 0,25 mg und einer weiteren mit 0,5 mg Kortikotropin - (1-23) - Trikosipeptid-amid teil. Die Applikation der Testsubstanz erfolgte intramuskulär in randomisierter Reihenfolge. Blutproben zur Bestimmung der Serumcortisolkonzentrationen wurden um 8.00 Uhr morgens unmittelbar vor sowie 30, 60, 90 und 120 Min. nach Gabe der Testsubstanz abgenommen, sofort anschließend zentrifugiert und das Serum bis zur Durchführung der Analysen bei -20°C eingefroren.

Die Bestimmung des Serumcortisolspiegels erfolgte mit einer modifizierten Doppelisotopenderivatverdünnungsmethode, deren analytische Details auf der von Kliman und Peterson für Aldosteron angegebenen Technik beruhen (3, 5, 6, 8). Den Bestimmungen liegt folgendes Prinzip zugrunde:

Das im Serum zu analysierende freie Hormon Cortisol wird mit 3H-markiertem Acetan hydrid bestimmter spezifischer Aktivität in die Acetatform überführt und diese bis zur konstanten spezifischen Aktivität mittels papierchromatographischer Verfahren gereinigt. Die während der einzelnen Analysenschritte auftretenden Verluste an Cortisol werden durch Messung der Aktivitätsabnahme des zu Beginn jeder Bestimmung zugesetzten ^{14}C-markierten Indikatorsteroids ^{14}C-Cortisol (NEN) ermittelt. Die Messung der Isotope ^{3}H und ^{14}C erfolgt simultan mit Hilfe eines Flüssigkeitsszintillationsspektrometers.

Die Berechnung der Steroidkonzentration erfolgt nach der Formel:

$$\text{mcg Steroid/100 ml Serum} = \frac{k \cdot C \cdot 100 \cdot \left[\frac{N_H}{N_C} \text{ Probe} - \frac{N_H}{N_C} \text{ Blank} \right]}{E_{^3H} \cdot V_s}$$

$$= \frac{M}{Z \cdot S \cdot 2{,}22 \cdot 10^4}$$

Hierbei bedeuten:

N_H = c.p.m. in Kanal AD (^{3}H)-Papierblindwert

N_C = c.p.m. in Kanal CD (^{14}C)-Papierblindwert

C = N_C des Indikatorsteroids (^{14}C-Cortisol)

E = Prozent-Zählausbeute des ^{3}H-Standards

V_S = Volumen der analysierten Serumprobe

Z = Zahl der acetylierbaren Hydroxylgruppen des Steroids

S = 1/2 der spezifischen Aktivität von ^{3}H-Acetanhydrid (mC/mMol)

M = Molekulargewicht des freien Steroids

Die statistische Untersuchung erfolgte mit der zweifachen Varianzanalyse und dem multiplen t-Test.

Ergebnisse

Stoffwechselgesunde

Nach intramuskulärer Gabe von 2 ml physiologischer Kochsalzlösung (Placebo) war 30 min. p.a. ein signifikanter Anstieg des Serumcortisolspiegels von 1,4 ± 1,02 mcg/100 ml zu beobachten. Die 60-, 90- und 120 Min.-Werte ließen gegenüber der Ausgangskonzentration keine signifikanten Unterschiede erkennen.

Nach intramuskulärer Applikation von sowohl 0,25 mg als auch von 0,5 mg Kortikotropin-(1-23)- Trikosipeptid-amid waren die Unterschiede zum Ausgangswert zu den Meßzeitpunkten 30, 60, 90 und 120 Min. hochsignifikant ($p < 0,001$).

Abb. 1 zeigt den Serumcortisolanstieg als Differenz zum Ausgangswert.

In Tab. 2 sind die Differenzen der Serum-Cortisolkonzentrationen gegenüber dem Ausgangswert und die Ergebnisse des statistischen Einzelvergleichs wiedergegeben.

Aufgrund der Varianzanalyse, deren Resultate in Tab. 3 dargestellt sind, zeigte sich, daß die Cortisolwerte zu den verschiedenen Meßzeitpunkten im Mittel statistisch auffällig unterschiedlich waren. Der Einfluß der Dosierung (incl. Placebo) war deutlich ausgeprägt ($p < 0,001$). Der unterschiedliche Serumcortisolspiegelverlauf nach 90 Min. mit einem Abfall der Konzentration nach Gabe von 0,25 mg und einem weiteren Konzentrationsanstieg nach Applikation von 0,5 mg ACTH kam als Wechselwirkung mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 0,1 % zum Ausdruck. Zwischen den Probanden bestand ein signifikant unterschiedliches Verhalten (überzufälliger Einfluß der "Wiederholung").

Wie die in Tab. 4 enthaltenen Ergebnisse des multiplen t-Tests zeigten, bestand sowohl bei Gabe von 0,25 mg als auch bei Applikation von 0,5 mg ACTH zu allen Meßzeitpunkten ein hochsignifikanter Unterschied zur Kontrolle ($p < 0,001$). Lediglich die Differenz zwischen dem Cortisolwert nach 120 Min. bei Gabe von 0,25 mg und dem entsprechenden Kontrollwert war mit einer höhreren Irrtumswahrscheinlichkeit ($p < 0,05$) versehen.

Zwischen den Cortisolanstiegen nach Gabe von 0,25 und 0,5 mg ließ sich bei den Meßzeitpunkten 30 und 60 Min. kein Unterschied sichern; nach 90 und 120 Min. war er jedoch hochsignifikant ($p < 0,001$). Während die Cortisolspiegel bei i.m. Applikation von 0,25 mg nach einer Stunde wieder abfielen, kam es nach der i.m. Gabe von 0,5 mg ACTH zu einem weiteren Anstieg.

Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz

Bei den Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz war nach intramuskulärer Applikation von 2 ml physiologischer Kochsalzlösung kein statistisch gesicherter Anstieg der Serumcortisolwerte zu beobachten. Dagegen ließen sich nach intramuskulärer Gabe von 0,25 und auch von 0,5 mg Kortikotropin-(1-23)-Trikosipeptidamid zwischen Ausgangswert und den Meßzeitpunkten 30, 60, 90 und 120 Min. hochsignifikante Unterschiede feststellen. In Abb. 2 sind die Ergebnisse der Stimulationsversuche dargestellt.

Die Differenzen der Serumcortisolkonzentrationen gegenüber dem Ausgangswert und die Ergebnisse der statistischen Einzelvergleiche sind in Tab. 5 wiedergegeben.

Aufgrund der Varianzanalyse ergab sich, daß kein Einfluß des Meßzeitpunktes auf die mittlere Höhe des Cortisolanstieges gesichert werden konnte. Der Unterschied zwischen den Cortisolanstiegen nach verschiedener Dosierung (incl. Placebo) war hoch-

signifikant ($p < 0,001$). Der unterschiedliche zeitliche Verlauf des Serumcortisolspiegels zwischen den einzelnen Dosierungen ab der 90. Min. p. a. zeigte sich hochsignifikant als Wechselwirkung ($p < 0,001$). Die einzelnen Daten verhielten sich deutlich unterschiedlich ("Wiederholung"; $p < 0,001$), z. B. die beiden Patienten mit Morbus Sheehan. In Tab. 6 sind die Ergebnisse der zweifachen Varianzanalyse dargestellt.

Der multiple t-Test, dessen Ergebnisse aus Tab. 7 hervorgehen, ergab, daß sowohl bei Applikation von 0,25 mg als auch bei der von 0,5 mg Kortikotropin -(1-23)-Trikosipeptid-amid zu fast allen Meßzeitpunkten ein hochsignifikanter Unterschied gegenüber der Placebo-Gabe bestand ($p < 0,001$). Lediglich beim 120-Min.-Wert nach Verabreichung von 0,25 mg ACTH war die Irrtumswahrscheinlichkeit des Unterschieds zur Kontrolle mit weniger als 1 % größer. Zwischen dem Cortisolanstieg nach Verabreichung von 0,25 mg und 0,5 mg nach 30 und 60 Min. ließ sich kein Unterschied sichern, nach 60 und 120 Min. war er wiederum hochsignifikant ($p < 0,001$).

Vergleich der nach Kortikotropin-(1-23)-Trikosipeptid-amid-Gabe gemessenen Serumcortisolkonzentration zwischen Gesunden und Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz

a) bei Applikation von 0,25 mg Trikosipeptid

Das unterschiedliche Verhalten der Serumcortisolkonzentrationen zwischen Gesunden und Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz

nach i.m. Gabe von 0,25 mg Kortikotropin-(1-23)-Trikosipeptidamid ist der Abb. 3 zu entnehmen. Es zeigte sich, daß sowohl Gesunde als auch NNR-Insuffiziente nach 60 Min. ihren Maximalwert erreichten. Danach fielen die Serumcortisolspiegel wieder ab. Gegenüber Gesunden betrugen die bei den Patienten ermittelten Anstiege der Hormonkonzentrationen etwa die Hälfte. Tab. 8 enthält die Ergebnisse.

Aufgrund der in Tab. 9 wiedergegebenen Varianzanalyse zeigte sich, daß der mittlere Cortisolanstieg (Differenz gegenüber Placebo) zwischen den einzelnen Meßzeitpunkten hochsignifikant unterschiedlich war ($p < 0,001$).
Ebenso hochsignifikant unterschiedlich war der Anstieg zwischen Gesunden und Kranken ($p < 0,001$). Eine deutliche Wechselwirkung trat dadurch auf, daß der höhrere Cortisolspiegel bei Stoffwechselgesunden schneller abfiel, als bei NNR-Insuffizienten ($p < 0,001$).

Aufgrund des multiplen t-Tests, dessen Resultate aus Tab. 10 hervorgehen, bestand 30, 60 und 90 Min. p.a. ein signifikanter Unterschied im Cortisolanstieg zwischen Gesunden und NNR-Insuffizienten ($p < 0,001$ nach 30 und 60 Min.; $p < 0,01$ nach 90 Min.), 120 Min. p.a. war ein Unterschied statistisch nicht mehr zu sichern.

b) bei Applikation von 0,5 mg Trikosipeptid

Die unterschiedlichen Resultate des Cortisolanstieges nach intramuskulärer Applikation von 0,5 mg Kortikotropin-(1-23)-Trikosi-

peptid-amid gegenüber der Placebo-Applikation sind in Abb. 4 dargestellt.

Die maximalen Cortisolkonzentrationen wurden bei Gesunden und NNR-Insuffizienten zwischen der 90. und 120. Minute erreicht. Die Hormonspiegel zwischen diesen beiden Zeitpunkten ließen weder bei Gesunden noch bei Kranken signifikante Unterschiede erkennen. In Tab. 11 sind die Ergebnisse dargestellt.

Entsprechend den Varianzanalysen in Tab. 3 und Tab. 6 waren die Unterschiede im Cortisolanstieg nach Gabe von 0,5 mg Kortikotropin-(1-23)-Trikosipeptid-amid und nach Placebo-Applikation sowohl bei Gesunden als auch bei NNR-Insuffizienten hochsignifikant ($p < 0,001$). Wie eine Varianzanalyse beim Vergleich der beiden Gruppen zeigte, war der mittlere Anstieg (Differenz gegenüber Placebo) zwischen den einzelnen Meßzeitpunkten deutlich unterschiedlich ($p < 0,005$). Zwischen Gesunden und Kranken bestand ebenso ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,001$). Hier war bei beiden Gruppen der relative Anstieg des Cortisolspiegels im Meßzeitraum annähernd gleich. Daher trat keine Wechselwirkung auf. In Tab. 12 sind die Befunde wiedergegeben.

Aufgrund des multiplen t-Tests (Tab. 13) war der Cortisolanstieg nach intramuskulärer Gabe von 0,5 mg Kortikotropin-(1-23) - Trikosipeptid-amid ab der 60. Minute bei Gesunden signifikant größer als bei Patienten mit NNR-Insuffizienz ($p < 0,001$). Bei den 30-Mi-

nuten-Werten war noch kein Unterschied zu sichern.

Nebenwirkungen

Weder bei den Stoffwechselgesunden, noch bei den Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz führte die intramuskuläre Applikation von Kortikotropin-(1-23)-Trikosipeptid-amid zu Nebenwirkungen. Insbesondere konnten keine allergischen Reaktionen nachgewiesen werden. Die lokale Verträglichkeit war bei allen Probanden gut; Schmerzen an der Injektionsstelle wurden nicht angegeben, auch Atrophien konnten nicht beobachtet werden.

Die inzwischen an weiteren 90 Patienten mit Kortikotropin (1-23)-Trikosipeptid-amid vorgenommenen Stimulationsversuche führten zu keinen Nebenwirkungen. Demnach kann der Substanz eine sehr gute lokale und allgemeine Verträglichkeit bescheinigt werden.

Diskussion

Die an Stoffwechselgesunden und Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz durchgeführten Untersuchungen haben gezeigt, daß das synthetische Kortikotropin-(1-23)-Trikosipeptid-amid für die Prüfung der NNR-Aktivität geeignet ist. Die Substanz ist den extraktiven Präparaten dadurch überlegen, daß sie gewichtsmäßig dosierbar ist und die Gefahr einer Allergisierung praktisch nicht besteht. Die antigenen Eigenschaften der früher benutzten extraktiven

Präparate waren durch Verunreinigungen mit anderen Proteinen und durch den immunologisch aktiven C-terminalen Anteil des ACTH bedingt, der dem Acethropan S fehlt.

Die in der vorliegenden Arbeit verwandte Doppelisotopenderivatverdünnungsmethode zur Bestimmung der Serumcortisol-Konzentrationen gestattet eine spezifische Messung des endogen freigesetzten Hydrocortisons. Im Gegensatz zu fluorimetrischen Verfahren sind hierbei keine Verfälschungen durch Steroidmetaboliten oder fluoreszierende Substanzen möglich (7, 10, 4).

Aus den Stimulationsversuchen geht hervor, daß unterschiedliche Dosen des synthetischen Kortikotropins auch Unterschiede in der Sekretionsdynamik des endogen freigesetzten Cortisols zur Folge haben. Dies trifft sowohl für Stoffwechselgesunde als auch für NNR-insuffiziente Patienten zu. Vergleicht man den Kurvenverlauf der Serumcortisolkonzentrationen nach Applikation von 0,25 und 0,5 mg Acethropan S, so zeigt sich unter beiden Dosierungen ein bis zur 60. Minute nicht differierender Anstieg der Hormonwerte. Dies spricht zunächst dafür, daß beide Dosierungen bis zur 60. Minute keine signifikanten Dosiswirkungsunterschiede aufweisen. Ein unterschiedliches Verhalten wird erst nach einer Stunde deutlich. Während die Hormonkonzentrationen nach Verabreichung von 0,25 mg Acethropan S ab der 60. Minute wieder abfallen, kommt es nach Gabe von 0,5 mg zu einem weiteren Anstieg, der bei Gesunden und Kranken zwischen der 90. und 120. Minute sein Maximum erreicht. Diese Resultate zeigen, daß sich die Reservekapazität der Neben-

Nieren-Rinde mit der höhren Dosierung von 0,5 mg Acethropan S besser erfassen läßt als mit der halben Dosierung von 0,25 mg. Aus der identischen Sekretionsdynamik bis zur 60. Minute könnte gefolgert werden, daß bei beiden Dosierungen die aus den Depots freigesetzte Menge an synthetischem ACTH ausreicht, am Erfolgsorgan eine zur Stimulation ausreichende Konzentration innerhalb dieses Zeitraums aufrecht zuerhalten. Bei Gabe von 0,25 mg scheint sie nach einer Stunde bereits soweit abgefallen zu sein, daß sie keine Cortisolausschüttung mehr bewirkt. Bei Gabe von 0,5 mg dagegen scheint sie noch so hoch zu sein, daß die Cortisolsekretion weiter gesteigert wird. Zwischen der 90. und 120. Minute stellte sich ein steady state ein, das besonders bei den Gesunden deutlich ausgeprägt ist und auf ein Gleichgewicht zwischen Cortisolsekretion und Cortisolelimination hinweist. Für die Praxis ergibt sich die Konsequenz, die Sekretionskapazität der Neben-Nieren-Rinde mit 0,5 mg Kortikotropin-(1-23)-Trikosipeptid-amid zu prüfen. Zur Bestimmung der Cortisolkonzentrationen im Serum sollten der Nüchtern-, der 60- und der 120-Minutenwert gewählt werden. Voruntersuchungen hatten ergeben, daß höhere Dosierungen als 0,5 mg keine weitere Steigerung der Cortisolsekretion bewirken. Somit darf angenommen werden, daß die Dosierung von 0,5 mg Acethropan S für eine maximale Stimulation im Rahmen eines 2-Stunden-Testes ausreicht.

Interessant war die Beobachtung, daß bei Stoffwechselgesunden auch unter Placeboapplikation nach 30 Minuten ein Anstieg der Serumcor-

tisolkonzentration festzustellen war. Bei Patienten mit NNR-Insuffizienz ließ sich dieser Effekt jedoch nicht nachweisen. Dies zeigt, daß der Stressmechanismus bei Gesunden erhalten, bei den Kranken dagegen aufgehoben ist. Da weder bei Gesunden noch bei Patienten mit NNR-Insuffizienz Nebenwirkungen nach Applikation des synthetischen Kortikotropin-(1-23)-Trikosipeptid-amid festzustellen waren, kann die Substanz für die Prüfung der NNR-Funktion empfohlen werden.

Zusammenfassung

Das synthetische Kortikotropin-(1-23)-Trikosipeptid-amid (Acethropan S) ist für die Prüfung der NNR-Funktion geeignet. Untersuchungen an Stoffwechselgesunden und Patienten mit NNR-Insuffizienz haben gezeigt, daß sich die Cortisolreserven mit der höheren Dosierung von 0,5 mg besser erfassen lassen als mit der halben Dosierung von 0,25 mg. Die Applikation des synthetischen Trikosipeptids ließ bei Gesunden und Kranken keine Nebenwirkungen erkennen.

LITERATUR

1. Danowski, T.S., Hoffmann, K., Weigand, F.A., Sunder, J.H.:
Steroid Responses to ACTH-like Polypeptides
J. clin. Endocr. 28, 8, 1120-1126 (1968)

2. Girard, J., Breitenstein, R., Vest, M.:
Neben-Nieren-Funktionsprüfung mit Synacthen bei Kindern
Schweiz. med. Wschr. 99, 1, 7-10 (1974)

3. Grabner, W., Pesch, H.J., Matzkies, F., Bickel, H., Berg, G.:
Einfluß von Xylit auf die dexamethasoninduzierte Neben-Nieren-Rinden-Insuffizienz bei Kaninchen
Res. exp. Med. 162, 133-141 (1974)

4. James, V.H.T., Landon, J.:
Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Function Tests. A Working Guide for Climicans and Laboratory Staff.
Ciba Laboraties Limited, Horsham, Sussex 1971

5. Kliman, B., Peterson, R.E.:
Double isotope derivative assay of aldosterone in biological extracts
J. biol. chem. 235, 1639 (1960)

6. Kliman, B., Scoggens, R.B., Apple, B.A., Rausch-Strooman, J.G.:
46th Meeting of the Amer. endocrine society 1964, 106

7. Mattingly, D. in:
The Investigation of Hypothalamo-Pituitary-Adrenal-Function, Hrsg. von V.H.T. James und J. Landon, Cambridge University, Press 1967

8. Rausch-Strooman, J.G. Grabner, W.:
Zur Bestimmung Cortisol und Corticosteron im Serum mit einer Doppelisotopenderivat-Verdünnungsmethode
In Vorbereitung

9. Takakura, J., Kato, K., Koshimizu, T., Camacha, R. Uylangco, C.:
Study of adenocortical reserve function in paediatric cholera patients
Bull. Wld. Hlth. Org. 46 27-32 (1972)

10. Wood, L.C., Richards, R., Ingbar, S.H.:
Interference in the measurement of plasma 11-hydroxycorticosteroids caused by spironolactone administration
New. Engl. J. Med. 282, 650-652 (1970)

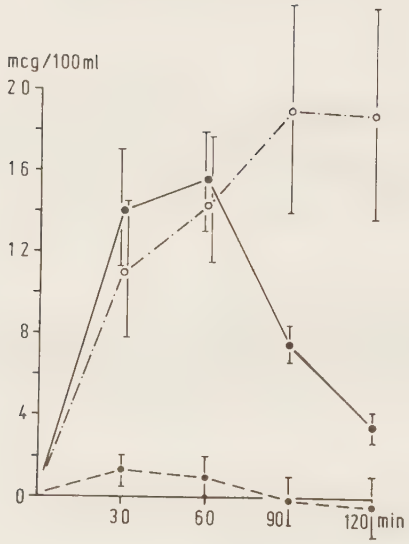

Abb. 1

Serumcortisolanstieg (Differenz zum Ausgangswert) ± 2 SEM zum Zeitpunkt 30, 60, 90 und 120 Min. p.a. bei 10 Gesunden nach intramuskulärer Injektion von

2 ml physiologischer Kochsalzlösung ----

0,25 mg ACTH (Trikosipeptid) ——

0,5 mg ACTH (Trikosipeptid) -.-.-

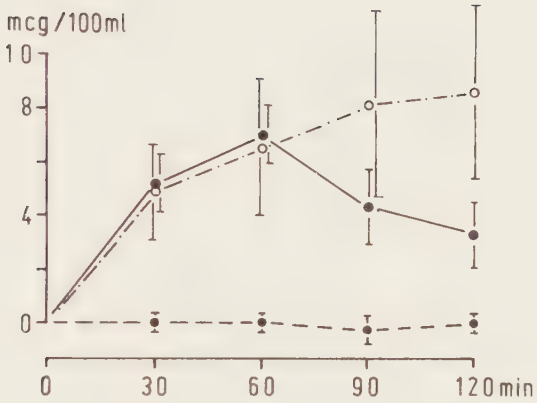

Abb. 2

Serumcortisolanstieg (Differenz zum Ausgangswert) ± 2 SEM zum Zeitpunkt 30, 60, 90 und 120 Min. p.a. bei 10 Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz nach intramuskulärer Gabe von:

2 ml physiologischer Kochsalzlösung ---

0,25 mg ACTH (Trikosipeptid) ——

0,5 mg ACTH (Trikosipeptid) -.-.

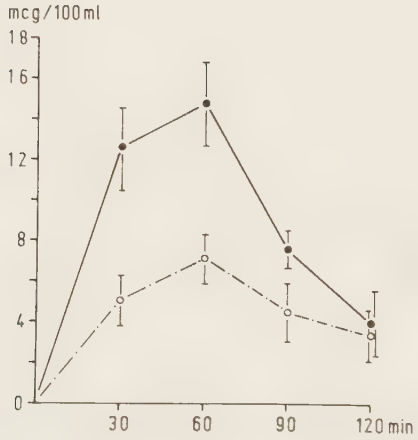

Abb. 3

Serumcortisolanstieg gegenüber der Kontrolle (Werte nach Gabe von 2 ml physiologischer Kochsalzlösung) ± 2 SEM zum Zeitpunkt 30, 60, 90 und 120 Min. p.a. nach intramuskulärer Gabe von 0,25 mg ACTH (Trikosipeptid) bei

Gesunden ————

NNR-Insuffizienten .-.-.-.-

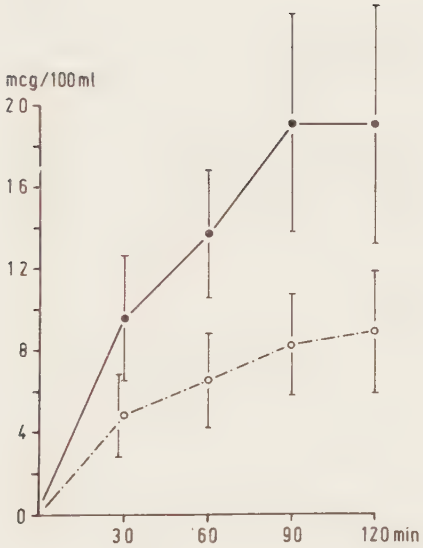

Abb. 4

Serumcortisolanstieg gegenüber der Kontrolle (Werte nach Gabe von 2 ml physiologischer Kochsalzlösung) ± SEM zum Zeitpunkt 30, 60, 90 und 120 Min. p.a. nach intramuskulärer Gabe von 0,5 mg ACTH (Trikosipeptid) bei

Gesunden ————

NNR-Insuffizienten -.-.-.-

Tab. 1 Versuchspersonen der NNR-Stimulation mit Acethropan

Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizien (n=10)				Kontrollgruppe (n = 10)		
Patient	Alter	KG (kg)	Ursache der sek. NNR-Insuffizienz	Proband	Alter	KG (kg)
M. R.	66 J.	67,0	Glukokortikoid-Langzeitbehandlung bei chronisch-asthmoider Bronchitis	G. M. (001)	36 J.	73
Sch. J.	54 J.	73,5	Chromophobes HVL-Adenom, Zustand nach Operation	G. H. (002)	43 J.	67
H. F.	60 J.	76,0	Partielle HVL-Insuffizienz bei Akromegalie	T. W. (003)	46 J.	69
Sch. A.	26 J.	65,5	HVL-Insuffizienz mit Kleinwuchs	B. Br. (004)	29 J.	71
G. R.	34 J.	72,0	Glukokortikoid-Langzeitbehandlung bei Colitis ulcerosa	Sp. K. (005)	52 J.	76
B. L.	45 J.	77,0	HVL-Insuffizienz, Zustand nach operativer Entfernung eines chromophoben HVL-Adenoms	H. H. (006)	26 J.	68
F. K.	45 J.	66,5	M. Sheehan	W. G. (007)	34 J.	70
K. M.	48 J.	68,5	M. Sheehan	B. N. (008)	45 J.	66
K. K.	46 J.	75,0	HVL-Insuffizienz bei Zustand nach operativer Entfernung eines eosinophilen HVL-Adenoms und Nachbestrahlung wegen Tumorrezidivs	V. V. (009)	38 J.	61
K. H.	46 J.	70,5	Partielle HVL-Insuffizienz bei Zustand nach Exstirpation eines chromophoben HVL-Adenoms	S. A. (010)	58 J.	69

Tab. 2 a) Serumcortisolkonzentration (mcg/100 ml) bei Stoffwechselgesunden (n=10) nach i. m. Gabe von physiologischer NaCl-Lösung, 0,25 und 0,5 mg ACTH (Trikosipeptid)

	2 ml physiol. NaCl-Lsg. i. m.					0,25 mg ACTH i. m.					0,5 mg ACTH i. m.				
min	0	30	60	90	120	0	30	60	90	120	0	30	60	90	120
	10,7	11,4	10,0	10,3	9,6	11,7	22,5	23,3	18,4	14,7	8,4	20,7	25,1	27,3	26,6
	9,2	9,9	8,7	8,0	8,0	7,9	19,7	19,9	15,6	10,8	10,2	30,4	31,8	41,5	43,0
	14,6	15,8	15,9	13,1	12,7	13,1	26,8	27,8	20,1	17,4	13,7	21,3	26,3	29,5	32,6
	10,1	11,0	12,8	10,0	9,3	9,5	24,1	23,7	17,7	14,3	16,2	31,3	35,3	41,4	34,5
	11,8	13,2	11,0	12,2	10,6	12,1	24,5	26,2	19,3	15,7	17,7	27,8	30,1	33,9	30,1
	24,1	27,9	25,3	21,6	19,1	27,7	53,2	51,6	32,9	30,0	19,9	32,5	40,6	51,7	52,5
	13,1	13,3	14,0	11,2	12,4	10,8	20,4	23,3	16,7	15,1	18,4	31,8	35,5	37,7	33,4
	12,9	14,4	13,6	13,9	14,0	14,3	27,9	29,6	22,4	16,0	19,0	22,0	25,2	26,7	25,6
	15,8	16,9	16,7	17,1	15,5	17,4	32,0	36,3	26,0	20,9	20,0	30,5	31,9	34,6	40,2
	17,9	20,2	21,4	20,9	23,6	16,1	29,7	34,8	25,1	19,9	22,8	28,3	31,6	32,5	34,5

b) Differenz der Serumcortisolkonzentration bei Stoffwechselgesunden (n=10) gegenüber dem Ausgangswert und Ergebnisse des statistischen Einzelvergleichs

	2 ml physiol. NaCl-Lsg. i. m.				0,25 mg ACTH i. m.				0,5 mg ACTH i. m.			
min	30	60	90	120	30	60	90	120	30	60	90	120
m	1,4	0,9	-0,2	-0,5	14,0	15,6	7,4	3,4	11,0	14,7	19,1	18,7
S	1,02	1,40	1,67	2,68	4,35	3,85	1,20	0,96	4,93	5,14	8,20	8,46
t	4,27	2,07	0,36	0,64	10,19	12,82	19,37	11,26	7,08	9,06	7,35	6,98
p	< 0,01	n. s.	n. s.	n. s.	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Tab. 3 Zweifache Varianzanalyse bei Stoffwechselgesunden (n=10) nach i.m. Applikation von Placebo, 0,25 und 0,5 mg ACTH (Trikosipeptid)

Ursache der Variation	Freiheitsgrad	Summe der Abweichungs-quadrate	mittleres Abweichungs-quadrat	F	statistische Bewertung
Zeit	3	155,934	51,978	3,087	$p < 0,05$
Dosis	2	4891,324	2445,662	145,262	$p < 0,001$
Wechsel-wirkung	6	1272,289	212,048	12,595	$p < 0,001$
Wieder-holung	9	479,355	53,262	3,164	$p < 0,005$
Versuchs-fehler	99	1666,771	16,836		
gesamt	119	8465,673			

Tab. 4 Multipler t-Test bei Stoffwechselgesunden (n=10) nach i. m. Applikation von 2 ml physikalischer Kochsalzlösung, von 0,25 und 0,5 mg ACTH (Trikosipeptid)

Vergleich	Placebo 0,25 mg		Placebo 0,5 mg		0,25 mg 0,5 mg	
Zeitp.	$\hat{t}$	p <	$\hat{t}$	p <	$\hat{t}$	p <
30'	6,89	0,001	4,05	0,001	1,63	n. s.
60'	8,00	0,001	5,17	0,001	0,48	n. s.
90'	4,11	0,001	10,49	0,001	6,37	0,001
120'	2,16	0,05	10,47	0,001	8,31	0,001

Tab. 5 a) Serumcortisolkonzentration (mcg/100 ml) bei Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz (n=10) nach i. m. Gabe von physiologischer NaCl-Lösung, 0,25 und 0,5 mg ACTH (Trikosipeptid)

	2 ml phys. NaCl-Lsg. i. m.					0,25 mg ACTH i. m.					0,5 mg ACTH i. m.				
min	0	30	60	90	120	0	30	60	90	120	0	30	60	90	120
	1,8	2,3	2,1	1,7	1,9	2,0	7,3	9,0	6,1	6,4	2,5	5,2	5,5	6,7	7,4
	4,0	3,8	4,3	4,3	4,1	4,7	9,2	11,3	7,4	5,6	3,7	11,2	13,1	14,1	12,0
	4,8	5,0	4,4	3,9	4,7	4,4	10,6	12,7	8,3	7,1	3,8	7,5	11,6	12,3	11,4
	3,0	3,3	3,0	2,9	3,1	2,8	9,9	12,3	10,2	8,6	3,1	13,7	16,1	21,4	23,7
	1,2	0,9	1,4	1,1	1,0	0,7	6,9	9,8	9,5	7,7	2,3	6,8	8,4	10,4	11,1
	1,1	0,4	0,9	0,7	0,7	0,6	7,9	9,6	6,0	5,2	2,8	11,0	15,8	17,1	17,5
	2,6	2,3	2,3	1,9	2,1	2,4	3,0	5,8	4,2	3,8	1,5	3,1	3,9	3,9	5,0
	4,4	3,9	4,0	4,0	3,8	3,3	7,9	9,1	5,0	5,0	1,8	2,9	2,5	3,0	3,0
	4,1	4,6	4,5	4,8	4,6	4,2	8,7	10,2	7,0	6,1	5,6	11,7	12,6	13,9	16,2
	5,4	5,4	5,6	5,3	5,9	5,2	9,8	11,9	8,1	7,0	4,3	6,8	7,7	10,1	12,4

b) Differenz der Serumcortisolkonzentration bei Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz (n=10) gegenüber dem Ausgangswert und Ergebnisse der statistischen Einzelvergleiche

	2 ml phys. NaCl-Lsg. i. m.				0,25 mg ACTH i. m.				0,5 mg ACTH i. m.			
min	30	60	90	120	30	60	90	120	30	60	90	120
m	-0,05	-0,01	-0,02	-0,05	5,1	7,1	4,2	3,2	4,9	6,6	8,2	8,8
S	0,42	0,31	0,46	0,38	1,91	1,88	2,38	2,09	3,15	4,31	5,25	5,58
$\hat{t}$	0,38	0,10	1,23	0,41	8,43	12,01	5,52	4,87	4,87	4,83	4,90	5,00
p	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Tab. 6 Zweifache Varianzanalyse bei Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz (n=10) nach i. m. Applikation von physiol. NaCl-Lösung, 0,25 und 0,5 mg ACTH (Trikosipeptid)

Ursache der Variation	Freiheitsgrad	Summe der Abweichungs-quadrate	mittl. Abwei-chungsquadrat	$\hat{F}$	statistische Bewertung
Zeit	3	24,808	8,269	1,59	
Dosis	2	1079,146	539,573	103,85	$p < 0,001$
Wechsel-wirkung	6	154,053	25,675	4,94	$p < 0,001$
Wiederholung	9	431,380	47,931	9,23	$p < 0,001$
Versuchs-fehler	99	514,376	5,196		
Gesamt	119	2203,763			

Tab. 7 Multipler t-Test bei Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz (n=10) nach i. m. Applikation von physiol. NaCl-Lösung, 0,25 mg + 0,5 mg Kortikotropin - (1-23)-Trikosipeptid-amid

Vergleich	Placebo 0,25 mg		Placebo 0,5 mg		0,25 mg 0,5 mg	
Zeitp.	$\hat{t}$	p<	$\hat{t}$	p<	$\hat{t}$	p<
30'	5,04	0,001	4,81	0,001	0,23	n. s.
60'	6,99	0,001	6,45	0,001	0,55	n. s.
90'	4,25	0,001	8,17	0,001	3,92	0,001
120'	3,21	0,01	8,71	0,001	5,50	0,001

Tab. 8 Mittlerer Anstieg der Serumcortisolkonzentration in mcg/100 ml nach i. m. Gabe von 0,25 mg Kortikotropin (1-23)-Trikosipeptidamid gegenüber Placebo bei Gesunden und NNR-Insuffizienten

	Gesunde				NNR-Insuff.			
min	30	60	90	120	30	60	90	120
m	12,64	14,67	7,55	3,96	5,14	7,13	4,33	3,27
S	3,46	3,45	0,87	2,72	1,93	1,88	2,41	2,16
t	11,54	13,46	27,45	4,61	8,44	12,02	5,69	4,79
p	0,001	0,001	0,001	0,01	0,001	0,001	0,001	0,001

Tab. 9 Zweifache Varianzanalyse:
Gesunde (n=10) und Patienten mit NNR-Insuffizienz (n=10) nach i. m. Gabe von 0,25 mg Kortikotropin-(1-23)-Trikosipeptid-amid

Ursache der Variation	Freiheitsgrad	Summe der Abweichungsquadrate	mittl. Abweichungsquadrat	$\hat{F}$	statistische Bewertung
Zeit	3	618,234	206,078	33,25	$p < 0,001$
Krankheit	1	448,878	448,878	72,19	$p < 0,001$
Wechselwirkung	3	170,853	56,951	9,16	$p < 0,001$
Versuchsfehler	72	447,720	6,218		
gesamt	79	1685,685			

Tab. 10 Multipler t-Test:
Gesunde (n=10) und NNR-Insuffiziente (n=10) nach i. m.
Gabe von 0,25 mg Kortikotropin- (1-23)-Trikosipeptid-amid

Vergleich	Zeit	30'	60'	90'	120'
Gesunde	$\hat{t}$	6,73	6,76	2,89	0,62
NNR-Ins.	p<	0,001	0,001	0,01	n.s.

Tab. 11 Anstieg der Serumcortisolkonzentrationen in mcg/100 ml nach Gabe von 0,5 mg Kortikotropin-(1-23)-Trikosipeptid-amid i.m. gegenüber Placebo bei Gesunden und NNR-Insuffizienten

	Gesunde				NNR-Insuff.			
min	30	60	90	120	30	60	90	120
m	9,65	13,79	19,24	19,21	4,90	6,57	8,33	8,88
S	5,32	5,60	9,48	10,35	3,13	4,19	5,18	5,47
$\hat{t}$	5,74	7,79	6,43	5,87	4,94	4,93	5,08	5,13
$p <$	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

Tab. 12 Zweifache Varianzanalyse bei Gesunden (n=10) und NNR-Insuffizienten (n=10) nach i. m. Gabe von 0,5 mg Kortikotropin-(1-23)-Trikosipeptid-amid

Ursache der Variation	Feiheitsgrad	Summe d. Abweichungsquadrat	mittl. Abweichungsquadrat	$\hat{F}$	statistische Bewertung
Zeit	3	623,27	207,76	4,87	$p < 0,005$
Krankheit	1	1378,63	1378,63	32,33	$p < 0,001$
Wechselwirkung	3	123,51	41,17	0,97	
Versuchsfehler	72	3070,63	42,65		
Gesamt	79	5196,04			

Tab. 13 Multipler t-Test:
Gesunde (n=10) und NNR-Insuffiziente (n=10) nach i. m. Gabe von 0,5 mg Kortikotropin-(1-23)-Trikosipeptid-amid

Vergleich	Zeit	30'	60'	90'	120'
Gesunde	$\hat{t}$	1,629	2,476	3,742	3,543
NNR-Ins.	$p <$	n. s.	0,02	0,001	0,001

Lebenslauf

Ich, Kurt Jürgen Wienecke, wurde am 17. Februar 1948 als Sohn des Elektro-Ingenieurs Kurt Otto Wienecke und seiner Ehefrau Christa, geborene Helm in Dachau geboren.
Ich besuchte von 1954 - 1956 die Volksschule in Düsseldorf, 1956/57 die Volksschule in Wuppertal. Von 1957 - 1960 verweilten meine Eltern in den USA. Dort ging ich zunächst in De Calb im Staate Illinois in die Elmwood-Public-School, danach in Freeport/Illinois zur Black-hawk-School, 1960, nach unserer Rückkehr nach Deutschland, wurde ich in die 2. Klasse des Ohm-Gymnasiums in Erlangen eingeschult. 1963/64 verweilte ich wegen eines Auslandsaufenthaltes meiner Eltern, in einem Internat in Ansbach und besuchte dort die Städtische Oberrealschule. Ich kehrte wieder an das Ohm-Gymnasium in Erlangen zurück und bestand dort das Abitur 1969.
Im Wintersemester 1969 studierte ich ein Semester lang Jura an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg und begann im Sommersemester 1970 an der gleichen Universität das Studium der Humanmedizin. Am 16. April 1971 bestand ich den naturwissenschaftlichen Abschnitt der ärztlichen Vorprüfung, am 5. August 1972 die ärztliche Vorprüfung. Am 4. Februar 1976 habe ich das medizinische Staatsexamen erfolgreich bestanden.

Erlangen, den 14.7.1976

Kurt Jürgen Wienecke

Offsetdruck-Fotodruck
J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990